

Our Ref.: 146.1327

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: :
AGOURIDAS et al :
Serial No.: :
Filed: Concurrently Herewith :
For: 2-HALOGENATED...ANTIBIOTIC USE:

600 Third Avenue
New York, NY 10016

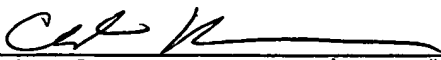
PRIORITY DOCUMENT(S)

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

With respect to the above-captioned application, Applicant(s)
claim the priority of the attached application(s) as provided by 35
U.S.C. 119.

Respectfully submitted,
BIERMAN, MUSERLIAN AND LUCAS


Charles A. Muserlian, #19,683
Attorney for Applicant(s)
Tel. # (212) 661-8000

CAM:sd

Enclosures: Certified Priority Document
French Patent 98 12937 filed October 15, 1998
Return Receipt Postcard

JCS34 U.S. PTO
09/416022
10/08/98

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **16 AOÛT 1999**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

<p style="text-align: right;">Réservé à l'INPI</p> <p>DATE DE REMISE DES PIÈCES 15 OCT. 1998</p> <p>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 98 12937 -</p> <p>DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75</p> <p>DATE DE DÉPÔT 15/10/98</p>		<p>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p>Hoechst Marion Roussel Madame TONNELIER Marie-José 102, Route de Noisy 93235 ROMAINVILLE CEDEX</p>									
<p>2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire</p> <p><input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° </p> <p>Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat</p> <p>Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non</p> <p>Titre de l'invention (200 caractères maximum) Nouveaux dérivés 2-halogéné de 5-0-désosaminylérythronolide A, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.</p>		<p>n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone</p> <p>ML/2501 01.49.91.54.10</p> <p><input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° date</p>									
<p>3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 5.5.2.0.8.1.4.7.3 code APE-NAF</p> <p>Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination</p> <p style="text-align: center;">Hoechst Marion Roussel</p>		<p>Forme juridique</p> <p>Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance</p>									
<p>Nationalité (s) FRANCAISE</p> <p>Adresse (s) complète (s)</p> <p style="text-align: center;">1, Terrasse Bellini 92800 PUTEAUX</p>		<p>Pays</p> <p style="text-align: center;">FRANCE</p>									
<p>4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée</p>											
<p>5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission</p>											
<p>6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">pays d'origine</td> <td style="width: 33%;">numéro</td> <td style="width: 33%;">date de dépôt</td> <td style="width: 33%;">nature de la demande</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>				pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande				
pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande								
<p>7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date</p>											
<p>8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire - n° d'inscription)</p> <p style="text-align: center;">Marie-José TONNELIER</p>		<p>SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI</p> <p style="text-align: center;"></p>									



DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(s'il le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 12937

Cas 2501

TITRE DE L'INVENTION : Nouveaux dérivés 2-halogéné de 5-O-désosaminylérythronolide A, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

LE(S) SOUSSIGNÉ(S) Marie-José TONNELIER

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- AGOURIDAS Constantin
107, Bld de Strasbourg
94130 NOGENT SUR MARNE
- BRETIN François
28, Rue des Tulipes
77330 OZOIR LA FERRIERE
- DENIS Alexis
37, Rue Godefroy Cavaignac
75011 PARIS
- FROMENTIN Claude
16, Rue de Flandres
75019 PARIS

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

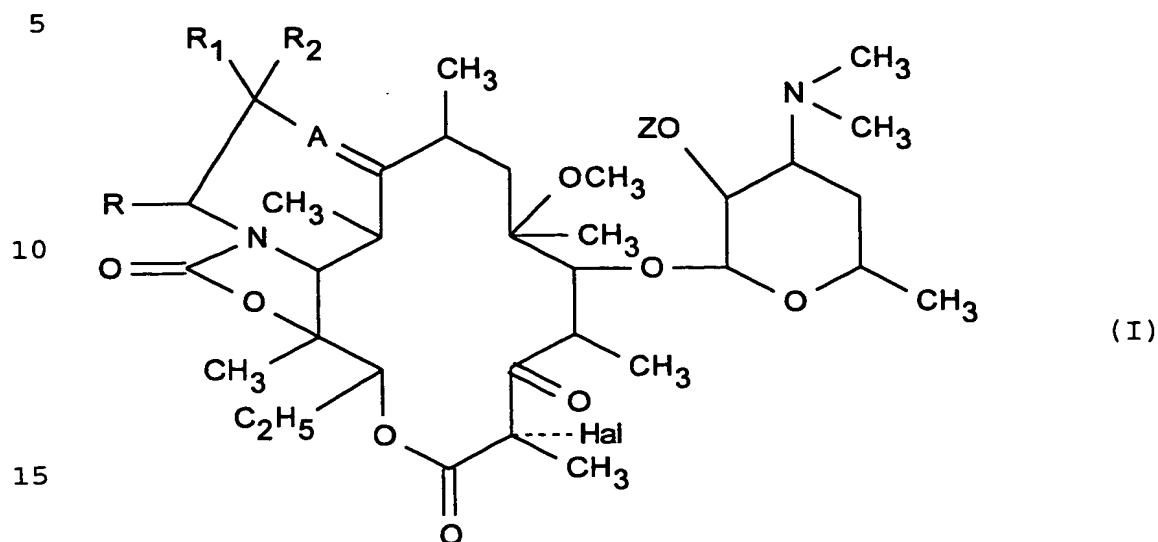
Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Le 3 mars 1999


Marie-José TONNELIER

La présente invention concerne de nouveaux dérivés 2-halogène de 5-O-désosaminylérythronolide A, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



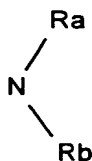
dans lesquels A représente un atome d'azote ou un groupement
 20 N->O, R₁ et R₂, identiques ou différents représentent un
 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 18
 atomes de carbone, R représente un atome d'hydrogène, un
 radical (CH₂)_mOB dans lequel m représente un nombre entier
 compris entre 1 et 8 et B représente un atome d'hydrogène ou
 25 un radical COAr ou un radical (CH₂)_nAr, n représentant un
 nombre entier compris entre 1 et 8 et Ar représentant un
 radical aryle ou hétéroaryle mono ou polycycliques et Z
 représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un radical
 acyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ainsi que
 30 leurs sels d'addition avec les acides.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer
 les sels formés avec les acides acétique, propionique,
 trifluoroacétique, maléïque, tartrique, méthanesulfonique,
 benzènesulfonique, p-toluènesulfonique et spécialement les
 35 acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

Le radical alkyle est de préférence un radical méthyle,
 éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle,
 décyle ou dodécyle.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthyle. Le radical hétéro aryle peut être un radical thiényl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl ou isopyrazolyl, un radical
 5 pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl ou pyrazinyl, ou encore un radical indolyl, benzofuranyl, benzothiazyl ou quinoléinyl.

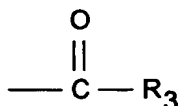
Lorsque les radicaux mentionnés sont substitués ils peuvent l'être par un ou plusieurs des radicaux suivants, les
 10 radicaux hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO_2 , les radicaux $\text{C}\equiv\text{N}$, les radicaux alkyl, alkényl ou alkynyl, O-alkyl, O-alkényl ou O-alkynyl, S-alkyl, S-alkényl ou S-alkynyl et N-alkyl, N-alkényl ou N-alkynyl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un
 15 ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



20

Ra et Rb identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

25



R_3 représentant un radical alkyl, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle
 30 éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques, ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus.

35

Hal représente de préférence le fluor ou le chlore. Lorsque l'un des radicaux est substitué par un atome d'halogène, il s'agit de préférence du fluor, du chlore ou du brome.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels A représente un atome d'azote, ceux dans lesquels Hal représente un atome de fluor, ceux dans lesquels R représente un atome d'hydrogène, ainsi que ceux dans lesquels R représente un radical CH_2OH .

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

10 Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, 15 telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, 20 suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

25 Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma, ou à des germes du genre Mycobactérium.

30 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

35 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits des exemples dont la préparation est donnée ci-après et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie
5 buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou
10 dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des
15 excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols,
20 les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

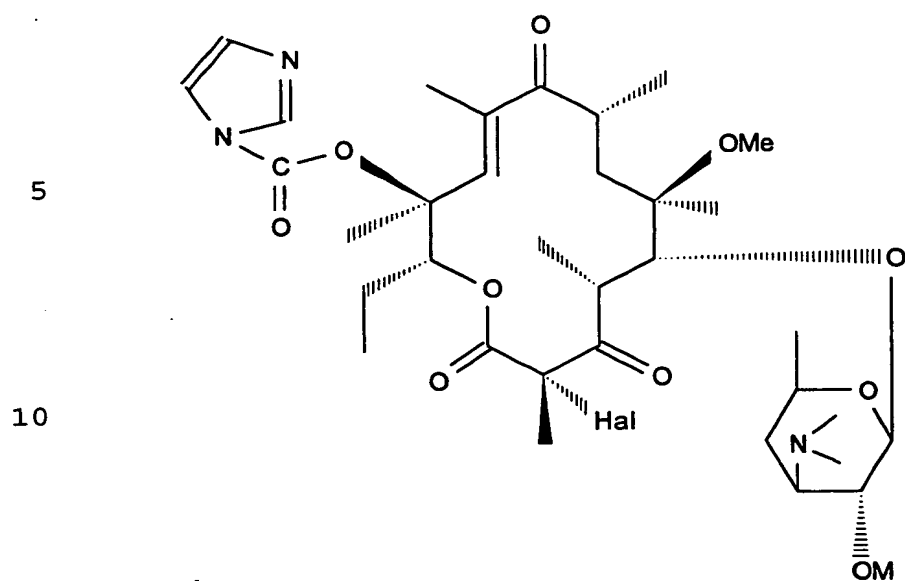
Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile
25 apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte
30 pour le produit de l'exemple 1.

L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

5

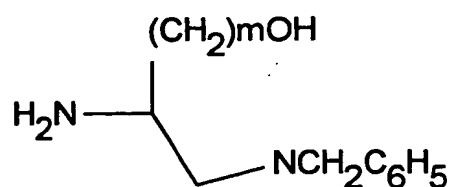
(II)



15

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, OM représente un groupement hydroxyle bloqué, à l'action d'un composé de formule (III) :

20

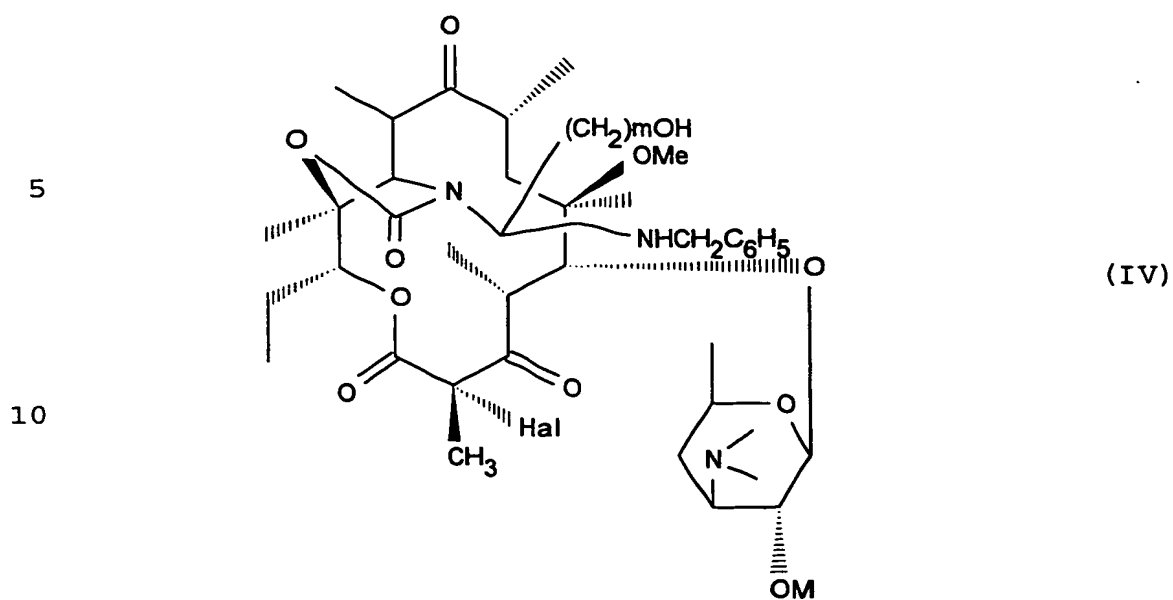


(III)

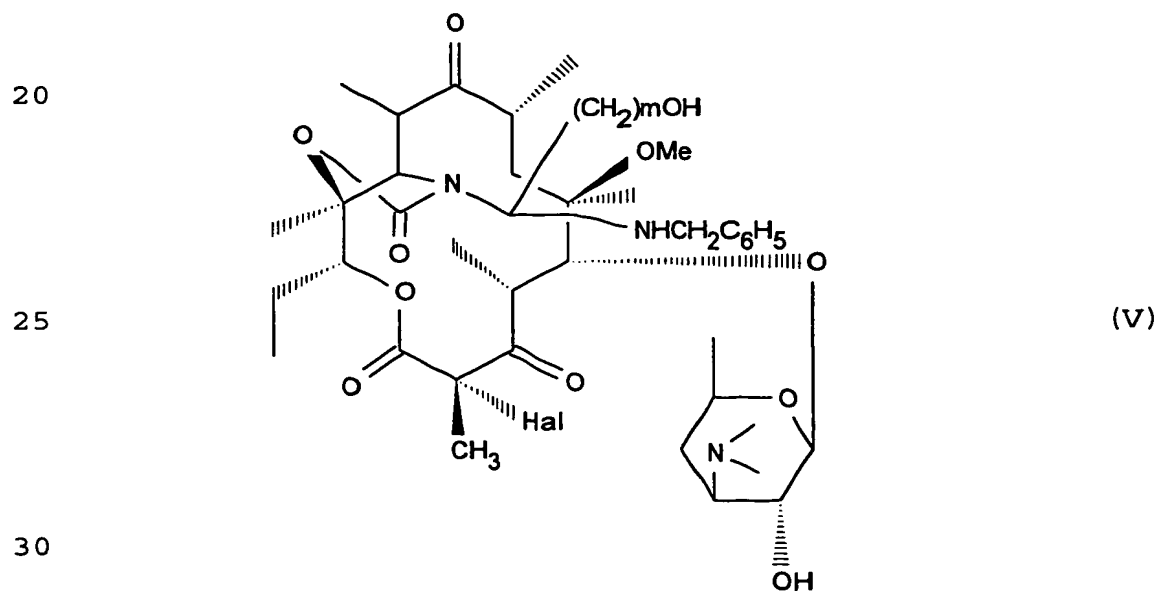
25 dans laquelle m représente un nombre entier compris entre 1 et 8, pour obtenir le composé de formule (IV) :

30

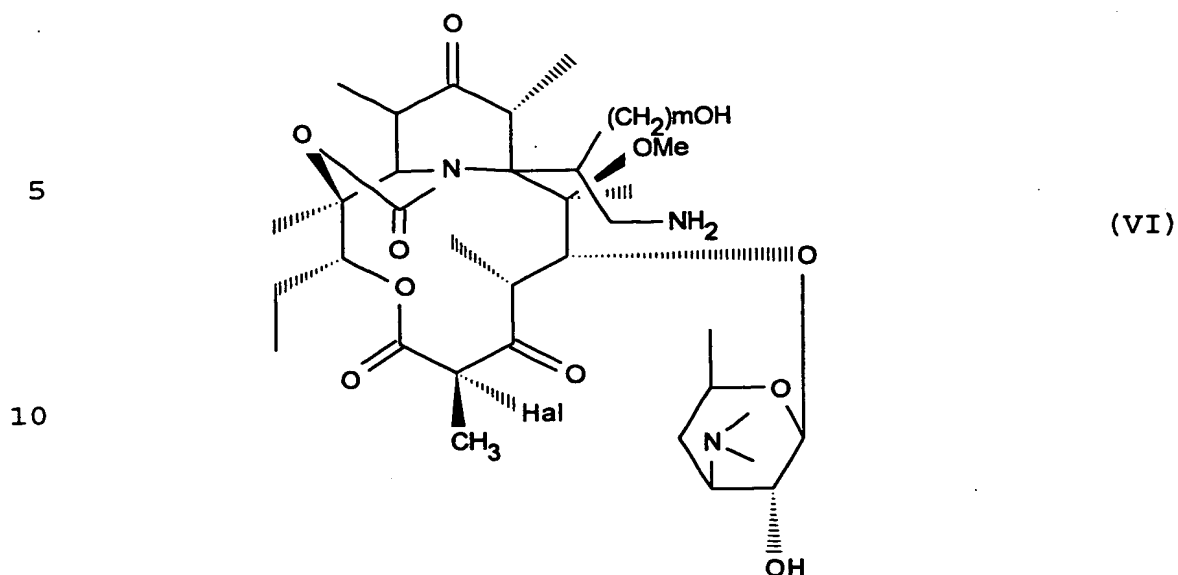
35



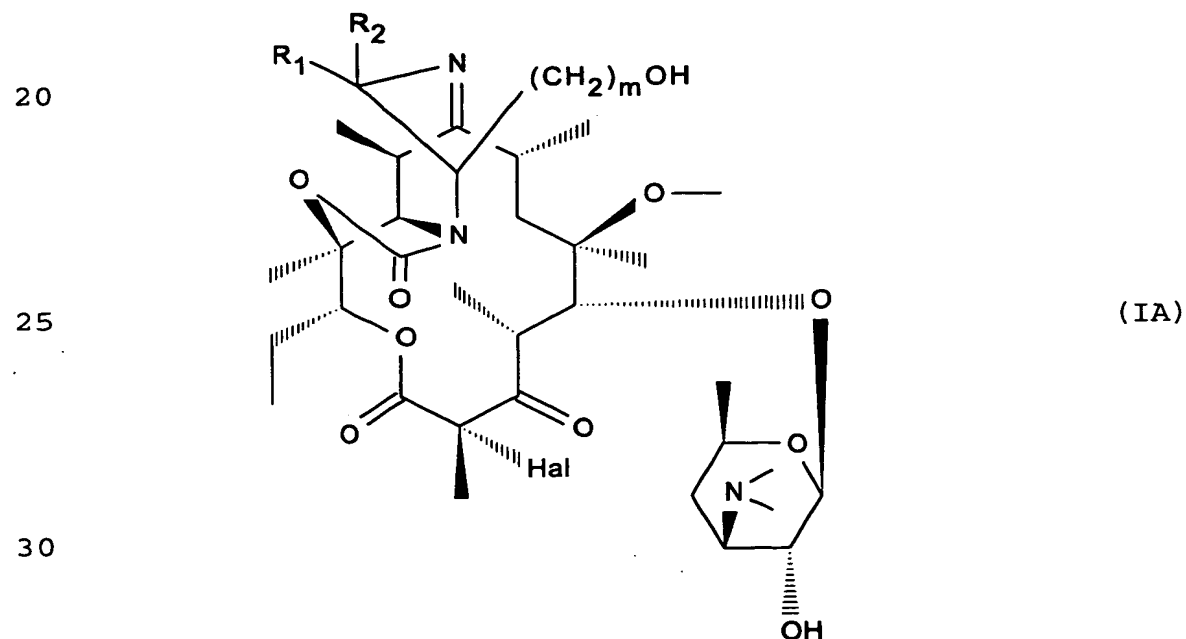
puis libère l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet à l'action d'un agent de débenzylation, pour obtenir le composé de formule (VI) :



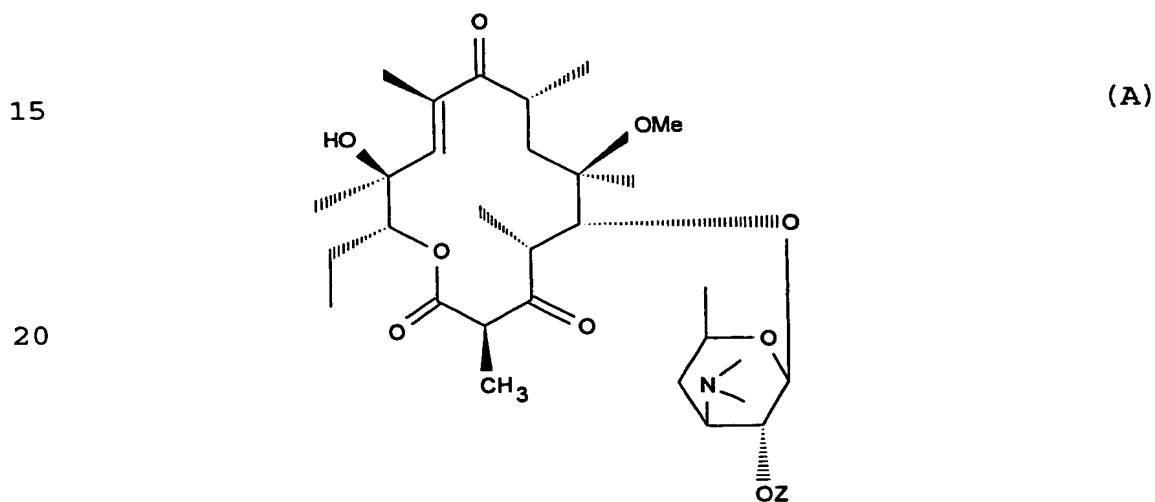
15 que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (IA) :



35 dans lequel R représente un radical $(CH_2)_mOH$, que l'on soumet à l'action d'un agent d'alkylation ou d'acylation du groupement $(CH_2)_mOH$ pour obtenir le composé de formule (IB) correspondant dans lequel B représente un groupement $COAr$ ou $(CH_2)_nAr$, puis, si désiré estérifie le groupement OH en 2'

correspondant dans lequel B représente un groupement COAr ou $(CH_2)_nAr$, puis, si désiré estérifie le groupement OH en 2' et/ou soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel du composé de formule (I) obtenu.

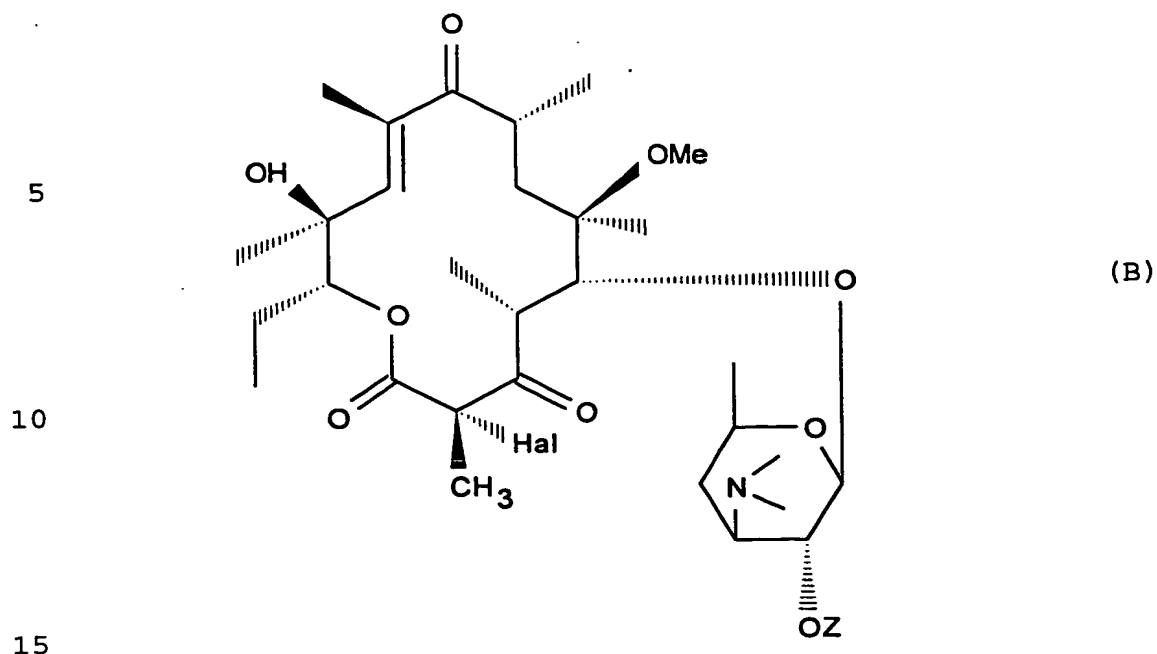
- 5 Les produits de formule (II) utilisés comme produits de départ sont décrits et revendiqués dans la demande de brevet français 9804366 déposée le 8 avril 1998. Il est décrit ci-après un exemple détaillé de préparation de composés de formule (I) dans le cas où Hal représente un atome de fluor.
- 10 Ce procédé peut être schématisé comme suit : on soumet le composé A :



dans laquelle OZ représente un radical OH libre ou protégé, à l'action d'un agent de fluoration pour obtenir le composé de formule (B) correspondant :

30

35



que l'on soumet à l'action du carbonyldiimidazole, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

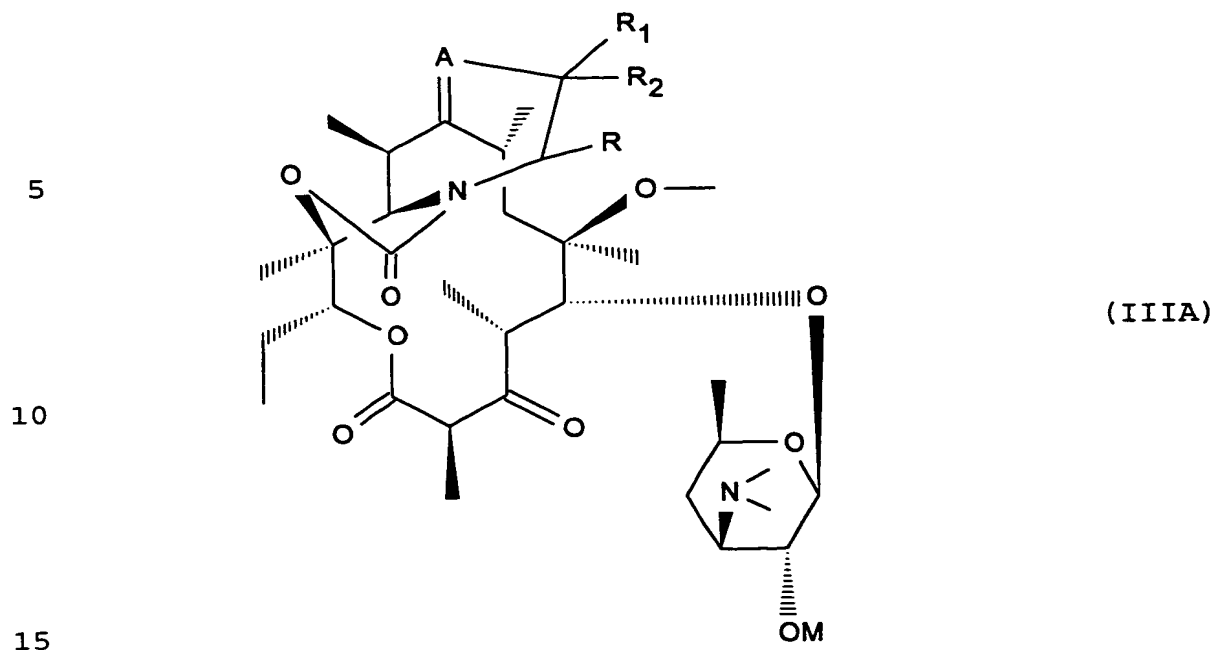
Les autres composés de formule (II) peuvent être préparés par analogie avec le procédé décrit ci-après de façon détaillée.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

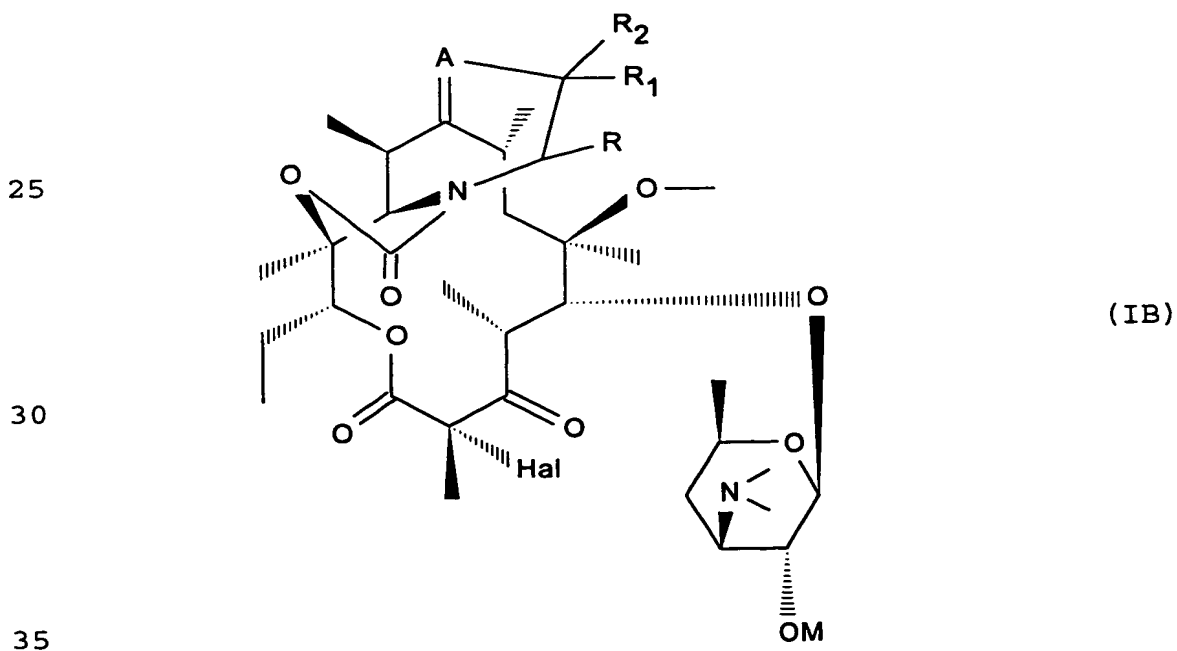
- le radical OZ est un radical acétyl ou benzyle,
- 25 - la libération de l'hydroxyle à partir de OZ est réalisée par méthanolyse,
- la débenzylation est réalisée ...
- la cyclisation est réalisée....
- l'alkylation ou l'acylation du radical $(CH_2)_nOH$ est
- 30 réalisée selon les méthodes classiques.

Les produits intermédiaires (IV), (V) et (VI) mis en oeuvre au cours du procédé de l'invention sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

35 Les produits de formule (I) peuvent également être préparés par halogénéation directe des produits non halogénés correspondants, l'invention a pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IIIA) :



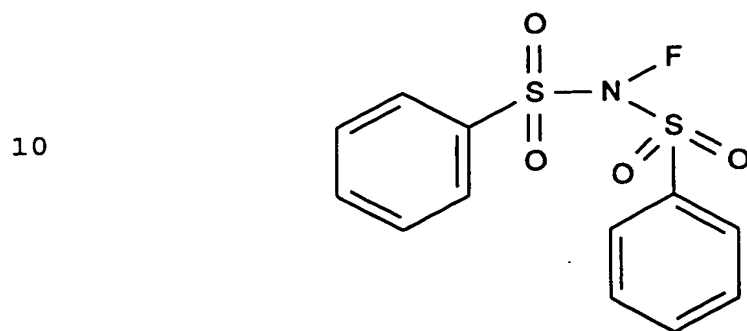
dans laquelle A, R, R₁ et R₂ conservent leur signification
précédente et OM représente un groupement hydroxyle bloqué, à
l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir le composé
20 formule (IB) :



que l'on soumet si désiré, à l'action d'un agent de libéra-
tion du groupement hydroxyle en 2', pour obtenir le composé

de formule (I) correspondant dans lequel Z est un atome d'hydrogène que l'on soumet, si désiré à l'action d'un agent d'estérification du groupe OH en 2' ou à l'action d'un acide pour en former le sel.

- 5 Dans un mode de réalisation préféré, l'agent d'halogénéation est le bisphénylsulfonylimide de formule :



15

EXEMPLE 1 : [3aS-(3aR*,4S*,7R*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*, -15aS*)] -4-éthyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.bêta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(9H)-trione

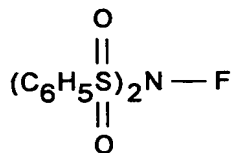
Stade A : [3aS-(3aR*,4S*,7S*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*,15aS*)] -4-éthyl-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-2-O-(triméthylsilyl)-.bêta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(7H,9H)-trione

On agite pendant 5 minutes, un mélange de 0,9835 g de [3aS-(3aR*,4S*,7S*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*,15aS*)] -4-éthyl-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.bêta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(7H,9H)-trione (EP 0638585) et 9,8 cm³ de THF. On ajoute 105 mg d'imidazole et 0,327 cm³ de hexaméthylsilylamine[(CH₃)₃Si]₂NH. On agite pendant 5 jours durant lequel on additionne 2 x 0,2 eμ de 3-pyrazolamine et 2 x 0,2 eμ d'hexaméthylsilylamine. On amène à sec, reprend au

chlorure de méthylène et ajoute 30 cm³ d'une solution de dihydrogenophosphate de sodium. On agite pendant 15 minutes, décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. On rassemble les phases chlorométhyléniques, sèche, filtre et évapore. On obtient 1,2259 g de produit recherché.

Stade B : [3aS-(3aR*,4S*,7S*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*,15aS*)]-4-éthyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-2-O-(triméthylsilyl)-.bêta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(7H,9H)-trione

On refroidit à -10°C une solution renfermant 1,1003 g de produit du stade A et 11 cm³ de THF. On ajoute 1,86 cm³ de terbutylate de potassium dans le THF. On agite pendant 15 minutes et ajoute 0,588 g de



20

On agite 10 minutes à -10°C et laisse revenir à la température ambiante. On agite à la température ambiante pendant 1 h 30. On filtre, rince le précipité obtenu à l'acétate d'éthyle : Le filtrat est concentré et repris avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle, 10 ml d'eau et 5 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %. On agite 10 minutes, décante, lave à l'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle, rassemble les phases organiques, les sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 1,1067 g de produit recherché.

Stade C : [3aS-(3aR*,4S*,7R*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*,15aS*)]-4-éthyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.bêta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(9H)-trione

On ajoute 1,13 cm³ d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF dans une solution renfermant 0,55 g de produit du stade A et 5,5 cm³ de THF. On agite

pendant 4 h 30, le solvant est évaporé et le résidus repris dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, 5 ml d'eau et 2 cm³ d'une solution d'ammoniaque à 20 %. On agite pendant 15 minutes, décante. On extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On
5 lave à l'eau, réextrait la phase aqueuse. On rassemble les phases organiques, sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,4134 g de produit recherché.

EXEMPLE 2 : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-ethyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-18-(hydroxyméthyl)-
10 11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.béta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(7H,9H)-trione

Stade A : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-.alpha.-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-fluoro-6-O-méthyl-
15 3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[(2R)-1-hydroxy-3-[(phénylméthyl)amino]-2-propyl]imino]-2'-acétoxy

On introduit 6,7 g du produit de la préparation I dans une solution renfermant 8,33 g de (R)-2-amino-3-[(phénylméthyl)amino]-1-propanol, 67 cm³ d'acétonitrile et 6,7 cm³
20 d'eau. On porte le mélange réactionnel à 55°C, et le maintient à cette température pendant 21 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau-acétate d'éthyle. On décante. On extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche, filtre et
25 évapore. On obtient 10,7 g de produit.

Stade B : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-.alpha.-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-fluoro-6-O-méthyl-
3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[(2R)-1-hydroxy-3-[(phénylméthyl)amino]-2-propyl]imino]-érythromycine

30 On ajoute 107 cc de méthanol aux 10,7 g du produit du stade précédent. On agite pendant 15 heures à température ambiante, évapore le méthanol et amène à sec. On obtient 9,47 g de produit recherché brut que l'on purifie par 2 chromatographies successives en éluant avec le mélange
35 chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque (96-4-0,4) pour la 1ère puis en éluant avec le mélange acétate d'éthyle/triéthylamine pour la 2ème. On obtient 2,66 g de produit recherché.

Stade C : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-.alpha.-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(2R)-1-amino-3-hydroxy-2-propyl)imino]]-érythromycine

5 On mélange 0,8 g du produit du stade précédent, 8 cm³ de méthanol, 315 mg de formiate d'ammonium et 800 mg de palladium sur charbon. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures et demi sous hydrogène. On laisse revenir à la température ambiante puis filtre. Le filtrat est
10 concentré sous pression réduite et l'on obtient 660 mg de produit que l'on reprend par 20 cm³ d'acétate d'éthyle. On verse sur une solution d'ammoniaque à 20 %. On agite, décante et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche et filtre. On obtient 660 mg de produit.

15 Stade D : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-ethyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-18-(hydroxyméthyl)-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.bêta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-
20 2,6,8(7H,9H)-trione

On porte au reflux 0,3795 g du produit du stade précédent, 4 cm³ d'éthanol et 62 µl d'acide acétique. On maintient le mélange réactionnel sous agitation au reflux pendant 6 jours. On laisse revenir à la température ambiante. On
25 concentre sous pression réduite, reprend à l'acétate d'éthyle et verse sur une solution d'ammoniaque à 20%. On agite pendant 15 minutes, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre, rince et évapore. On obtient 0,304 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en
30 éluant avec le mélange chloroforme/isopropanol/ammoniaque (90-10-0,4). On obtient 88 mg de produit.

Préparation 1 : 2'-acétoxy 2α-fluoro de 12-(oxycarbonyl-imidazol)-11-déoxy-10,11-didéhydro-3-de[2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy] 6-O-méthyl-3-oxo-
35 érythromycine

Stade A : 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-O-méthyl α-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On agite pendant 44 heures un mélange de 8,722 g de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-O-méthyl α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine (EP 596802) et 350 ml de méthanol anhydre. On évapore, reprend au chlorure de méthylène, sèche et obtient 8,794 g du produit recherché.

Stade B : 2'-triméthylsilyloxy de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-O-méthyl α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

10 On agite à température ambiante pendant 4 jours un mélange renfermant 3,08 g du produit du stade précédent, 340 mg d'imidazole, 32 ml de THF anhydre et 1,06 ml d'hexaméthyl-disilylazane. On évapore à sec, reprend avec un mélange de 60 ml de chlorure de méthylène et de 60 ml d'une solution aqueuse de phosphate acide de sodium 0,5 M. On maintient le mélange sous agitation pendant 15 minutes, décante, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec. On obtient 3,345 g du produit recherché.

Stade C : 2'-triméthylsilyloxy 2 α -fluoro de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-O-méthyl α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On ajoute à -12°C sous atmosphère d'argon 1,24 ml d'une solution de terbutylate de potassium dans le THF 0,97M dans une solution renfermant 668 mg de 2'-triméthylsilyloxy de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-O-méthyl α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine et 6,7 ml de THF anhydre. On agite 5 minutes et ajoute 378 mg de N-fluoro dibenzènesulfonimide. On agite 10 minutes à -12°C et laisse revenir à la température ambiante pendant 1 heure 30 minutes. On effectue les opérations d'isolation et purification et obtient 695 mg du produit recherché.

Stade D : 2 α -fluoro de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

35 On agite pendant 3 heures 30 minutes un mélange de 5,476 g de produit du stade précédent, 50 ml de THF et 11,2 ml de fluorure de tétrabutylammonium 1M dans le THF. On évapore le solvant et ajoute 37 ml d'acétate d'éthyle, 37 ml

d'eau et 7,5 ml d'ammoniaque à 20%. On agite 10 minutes, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre et concentre à sec le filtrat. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange CH₂Cl₂-MeOH

5 ammoniaqué 99-1, puis 98-2, 97-3, 96-4, 95-5. On obtient 2,452 g de produit recherché.

Stade E : 2'-acétoxy 2 α -fluoro de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-O-méthyl α -L-ribohexopyrasonyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

10 On maintient sous agitation pendant 3 heures 1,02 g de produit du stade A, 10 ml de chlorure de méthylène et 241 μ l d'anhydride acétique. On évapore et ajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle. On laisse 1 heure à la température ambiante sous agitation, décante, sèche et évapore. On
15 obtient 1,01 g de produit recherché.

Stade F : 2'-acétoxy 2 α -fluoro de 12-(oxycarbonylimidazol) 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

20 On ajoute à 0°C 0,388 g de carbonyldiimidazole et 24 μ l de DBU dans une solution renfermant 1,01 g du produit du stade précédent et 10 ml de THF anhydre. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 0°C pendant 19 heures. On évapore le THF et ajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate
25 d'éthyle. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 10 minutes, extrait, sèche et évapore. On obtient 0,902 g de produit recherché brut que l'on chromatographie en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-triéthylamine 96-4. On obtient 0,573 g de produit recherché.

30 Exemple 3 : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-ethyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-18-(hydroxyméthyl)-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.béta.-D-xylo-hexopyranosyl] oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-
35 2,6,8(7H,9H)-trione.

Stade A : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S)-4-ethyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-18-(hydroxyméthyl)-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-

(diméthylamino) - .bêta. -D-xylo-hexopyranosyl]oxy] -14,1-
(nitriloéthano) -2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-
2,6,8 (7H,9H) -trione.

On agite à la température ambiante pendant 20 heures 299 mg
5 du produit de l'exemple 2, 3cm³ d'acétate d'éthyle et 46 µl
d'anhydride acétique. On verse sur une solution saturée
d'ammoniaque à 20 %, on agite 20 minutes, décante et extrait
à l'acétate d'éthyle. On sèche, filtre et évapore. On obtient
0,3296g de produit recherché.

10 Stade B : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S) -4-ethyl-7-
fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-18- (hydroxyméthyl) -
11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10- [[3,4,6-tridéoxy-3-
(diméthylamino) - .bêta. -D-xylo-hexopyranosyl]oxy] -14,1-
(nitriloéthano) -2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-
15 2,6,8 (7H,9H) -trione

On porte au reflux pendant 5 h 30 un mélange de 180 mg de
produit du stade A, 6 cm³ de chlorure de méthylène, 137 µl de
T EA, 0,142g de chlorure de l'acide et 33,2mg de DMAP. On
verse sur une solution aqueuse d'ammoniaque à 10 %. On
20 décante. On lave la phase organique avec une solution saturée
de chlorure de sodium et à l'eau. On extrait la phase aqueuse
à l'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, les
sèche, filtre et évapore. On obtient 0,23 g du produit
recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur
25 silice en éluant avec le mélange chloroforme, alcool
isopropylique, ammoniacque 96-4-0,1 %.

Stade C : (3aS,4R,7S,9R,10R,11R,13R,15R,15aR,18S) -4-ethyl-7-
fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-18- (hydroxyméthyl) -
11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10- [[3,4,6-tridéoxy-3-
30 (diméthylamino) - .bêta. -D-xylo-hexopyranosyl]oxy] -14,1-
(nitriloéthano) -2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-
2,6,8 (7H,9H) -trione

On agite pendant 24 heures un mélange de 0,135g de produit du
stade précédent et 2 cm³ de méthanol. On évapore à sec. On
35 reprend à l'acétate d'éthyle, ajoute 20 cm³ d'ammoniaque à 10
%. On agite pendant 10 minutes. On décante, extrait à
l'acétate d'éthyle sèche, filtre et évapore. On reprend à
l'éther, filtre et sèche. On obtient ainsi le produit

recherché $rf = 0,40$ $CHCl_3$, $MeOH$, $NH_4 OH = 96-4-0,4$
spectre de masse $MH^+ = 683^+$

EXEMPLE DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

On a préparé des comprimés renfermant :

5	Produit de l'exemple 1	150 mg
	Excipient q.s.p.	1 g
	Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

10 Méthode des dilutions en milieu liquide

On a préparé une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une
15 souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à $37^\circ C$, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

20 Les résultats suivants ont été obtenus : (lecture après 24 heures)

25

30

35

	Souches bactériennes à GRAM ⁺	Exemple 1	Exemple 3
	<i>S. aureus</i> 011UC4	0,150	0,040
	<i>S. aureus</i> 011UC4 + sérum 50 %	0,040	0,040
	<i>S. aureus</i> 011GO25i	0,600	0,040
5	<i>S. epidermidis</i> 012GO11i	0,300	0,150
	<i>S. pyogenes</i> 02A1UC1	0,040	≤ 0,02
	<i>S. agalactiae</i> 02B1HT1	≤ 0,02	0,02
	<i>S. faecalis</i> 02D2UC1	0,040	0,02
	<i>S. faecium</i> 02D3HT1	≤ 0,02	0,02
10	<i>Streptococcus</i> gr. G 02GGR5	0,040	0,02
	<i>S. mitis</i> 02MitCB1	0,040	0,02
	<i>S. agalactiae</i> 02B1SJ1c	1,200	0,02
	<i>S. pneumoniae</i> 032UC1	0,080	0,02
15	<i>S. pneumoniae</i> 030GR20	≤ 0,02	0,02

De plus, le produit des exemples 1 a montré une activité intéressante sur les souches bactériennes à gram⁺ suivantes : *Haemophilus Influenzae* 351HT3, 351CB12 et 351CA1.

1) Les composés de formule (I) :

(I)

2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène.

4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Hal représente un atome de fluor.

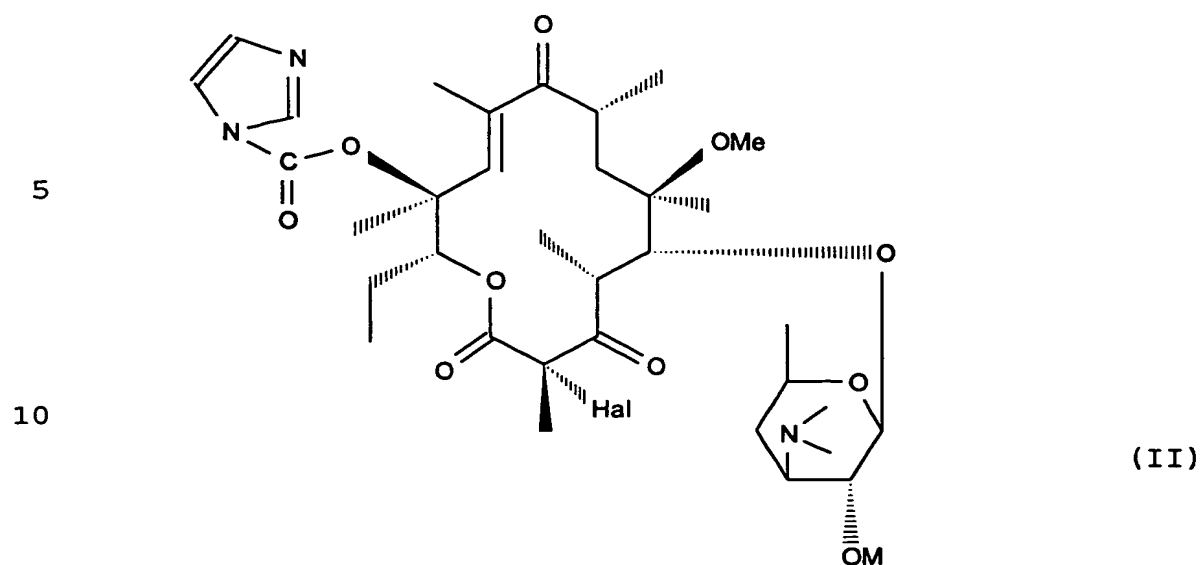
35 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquels R représente un atome d'hydrogène.

6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des

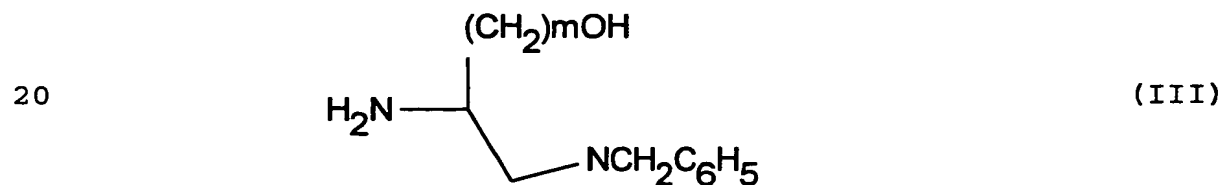
revendications 1 à 4, dans lesquels R représente un radical CH_2OH .

7) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

- 5 - [3aS-(3aR*,4S*,7R*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*,15aS*)]-4-éthyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthyl-amino)-.béta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(9H)-trione,
 - 10 - [3aS-(3aR*,4S*,7R*,9S*,10S*,11S*,13S*,15S*,15aS*,17R*)]-4-éthyl-7-fluoro-3a,4,10,11,12,13,15,15a-octahydro-17-(hydroxyméthyl)-11-méthoxy-3a,7,9,11,13,15-hexaméthyl-10-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-.béta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-14,1-(nitriloéthano)-2H-
 - 15 oxacyclotétradécino[4,3-d]oxazole-2,6,8(9H)-trione.
- 8) A titre de médicaments, les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 9) A titre de médicaments, les composés de formule (I)
- 20 définis à la revendication 7, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
 - 10) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 8 ou 9.
 - 25 11) Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



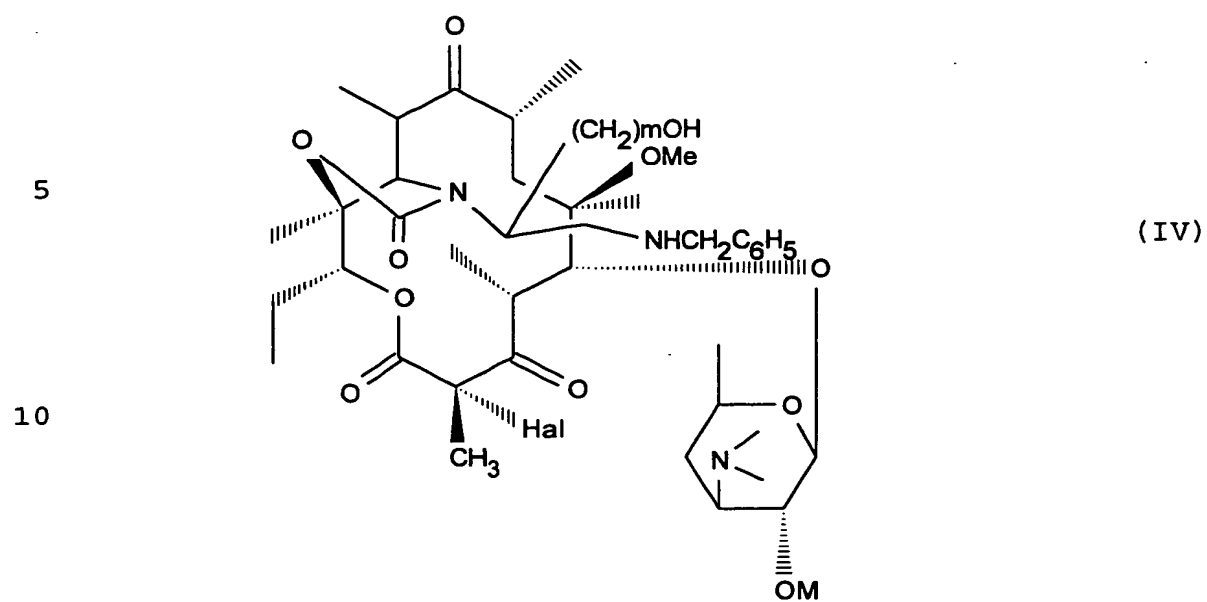
15 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, OM représente un groupement hydroxyle bloqué, à l'action d'un composé de formule (III) :



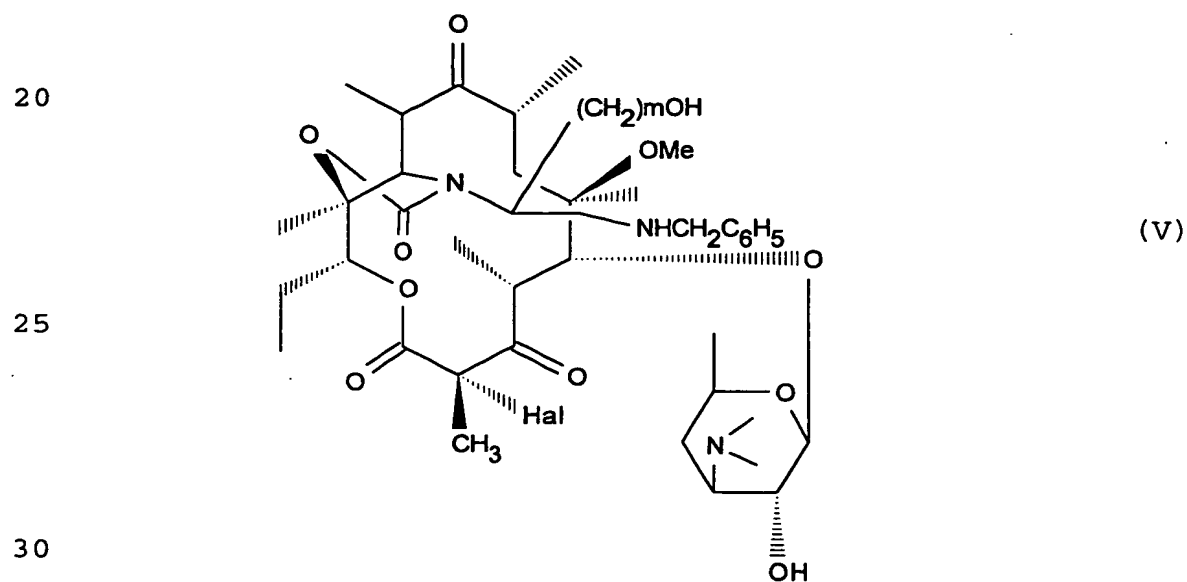
dans laquelle m représente un nombre entier compris entre 1 et 8, pour obtenir le composé de formule (IV) :

30

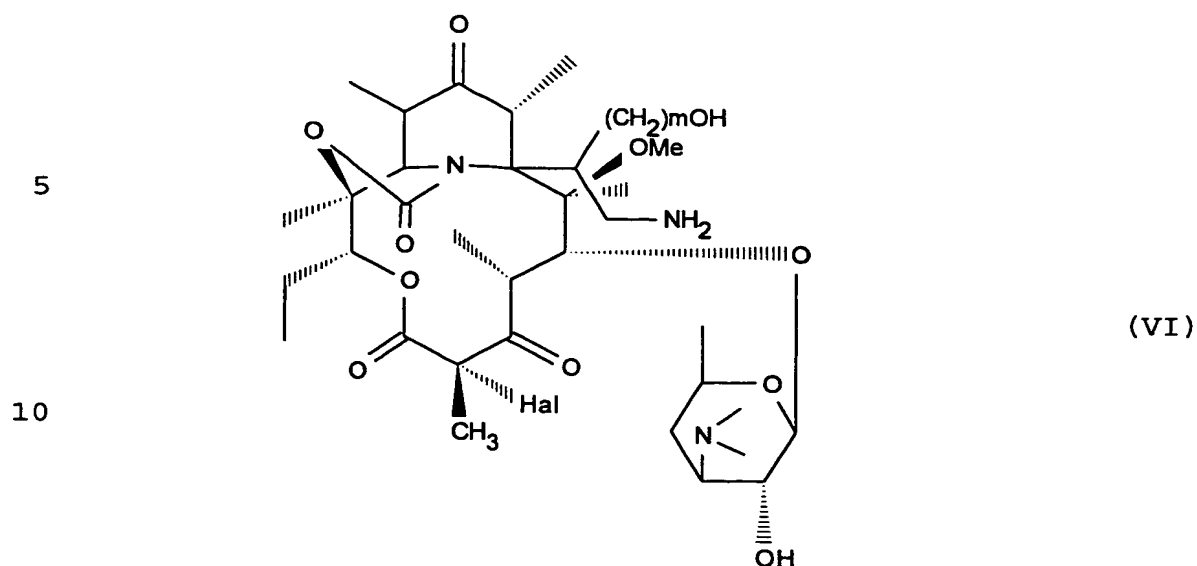
35



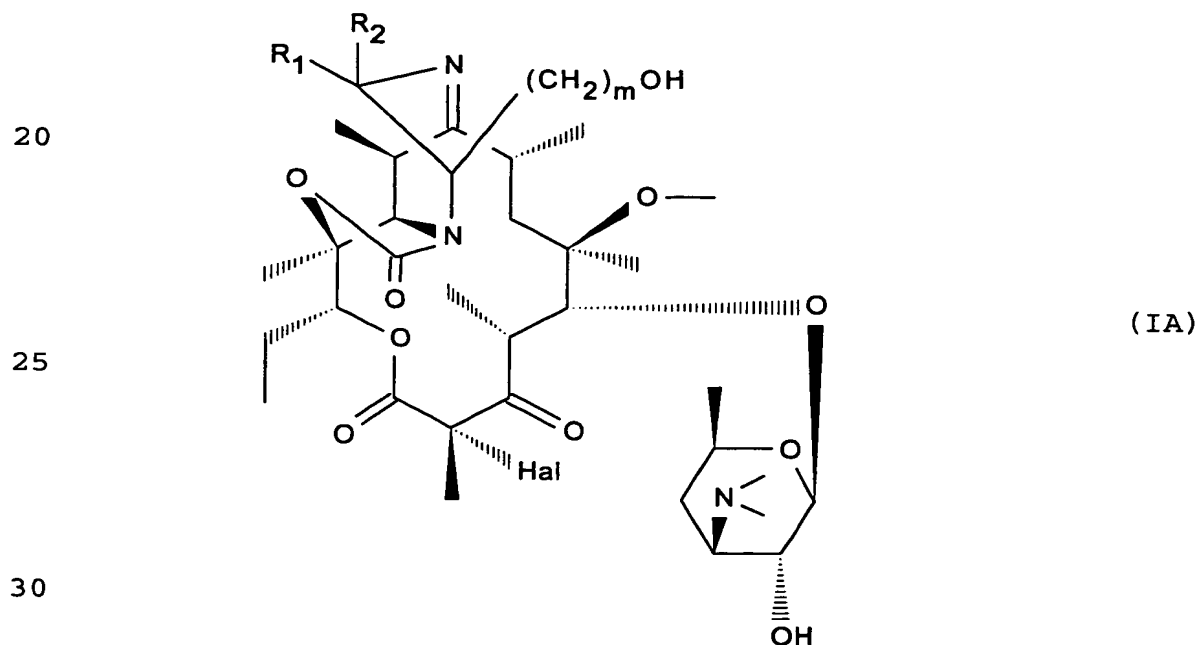
puis libère l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet à l'action d'un agent de débenzylation, pour obtenir le composé de formule (VI) :



15 que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (IA) :

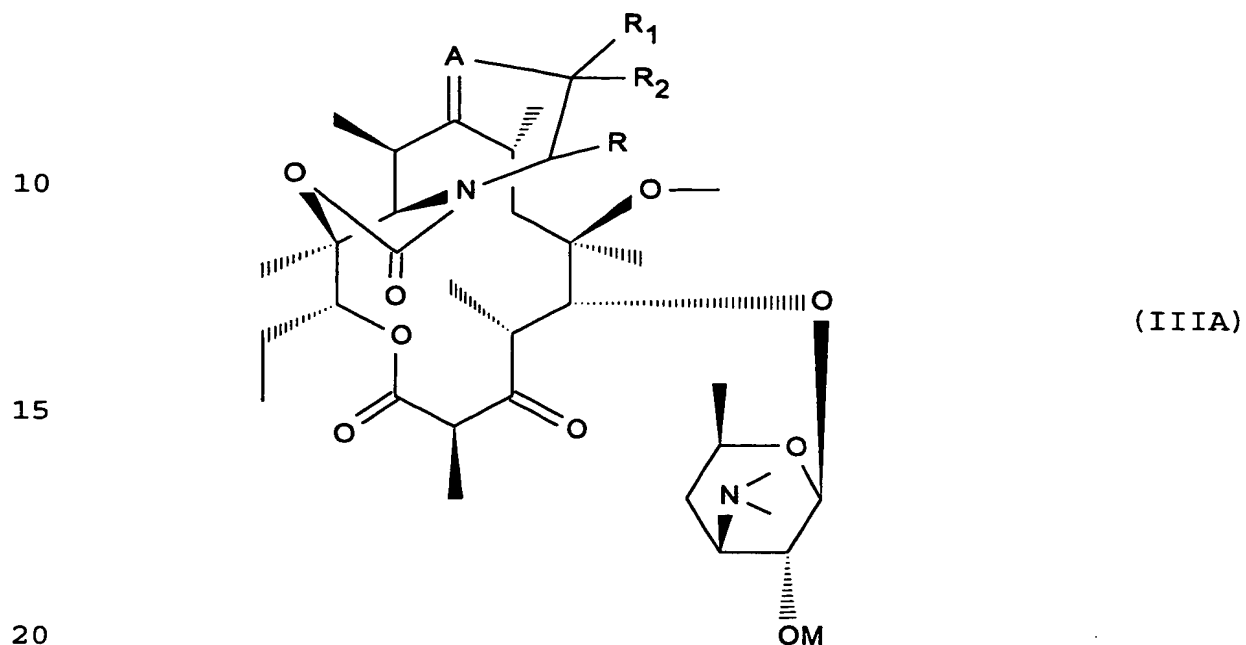


dans lequel R représente un radical $(CH_2)_mOH$, que l'on soumet à l'action d'un agent d'alkylation ou d'acylation du groupe-
 35 ment $(CH_2)_mOH$ pour obtenir le composé de formule (IB) correspondant dans lequel B représente un groupement $COAr$ ou $(CH_2)_nAr$, puis, si désiré estérifie le groupement OH en 2' et/ou soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel du

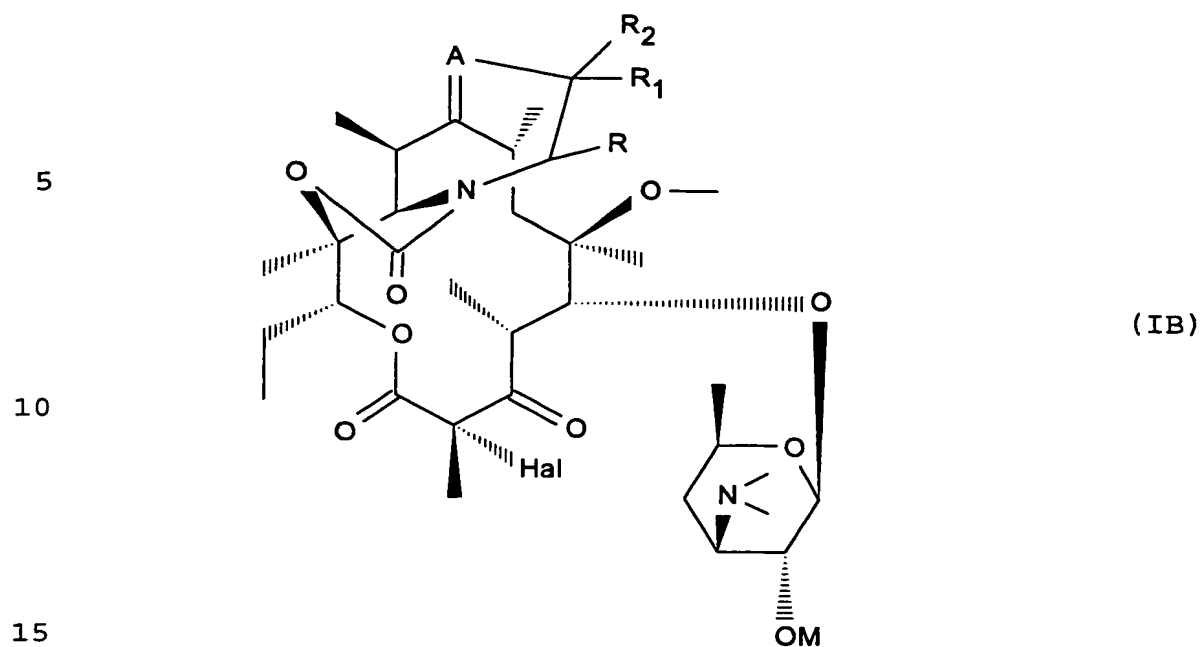
composé de formule (I) obtenu.

12) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formules (IV), (V) et (VI) définis à la revendication 11.

13) Variante du procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IIIA) :



dans laquelle A, R, R₁ et R₂ conservent leur signification précédente et OM représente un groupement hydroxyle bloqué, à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir le composé de formule (IB) :



que l'on soumet si désiré, à l'action d'un agent de libération du groupement hydroxyle en 2', pour obtenir le composé de formule (I) correspondant dans lequel Z est un atome

20 d'hydrogène que l'on soumet, si désiré à l'action d'un agent d'estérification du groupe OH en 2' ou à l'action d'un acide pour en former le sel.